

Aanvullende veiligheidsinformatie

Leflunomide is een ‘disease modifying antirheumatic drug’ (DMARD), dat geïndiceerd is voor de behandeling van volwassenen met actieve reumatoïde artritis of actieve artritis psoriatica.

De risico minimalisatie materialen voor leflunomide, zijn beoordeeld door het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG). Deze materialen beschrijven aanbevelingen om belangrijke risico's van het geneesmiddel te beperken of te voorkomen.

De belangrijkste risico's waar u zich van bewust dient te zijn bij het voorschrijven van leflunomide zijn onder andere:

- Risico op hepatotoxiciteit, waaronder in zeer zeldzame gevallen ernstige leverbeschadiging met mogelijk fatale afloop.
- Risico op hematotoxiciteit, waaronder in zeldzame gevallen pancytopenie, leukopenie, eosinofilie en in zeer zeldzame gevallen agranulocytose.
- Risico op infecties, waaronder in zeldzame gevallen ernstige, oncontroleerbare infecties (sepsis) die fataal kunnen aflopen.
- Risico op ernstige aangeboren afwijkingen, indien gebruikt tijdens zwangerschap.

Om deze risico's te minimaliseren is het nodig om patiënten goed te informeren, nauwgezet te monitoren en de aanbevelingen ten aanzien van de uitwas procedure te volgen.

De volledige informatie voor voorschrijvers is te vinden in de huidige goedgekeurde samenvatting van de productkenmerken van Leflunomide (zie bijlage).

PATIËNTENVOORLICHTING

Voor de start van de behandeling met leflunomide moeten de patiënten geïnformeerd worden over belangrijke risico's met betrekking tot de behandeling met leflunomide en over de juiste voorzorgsmaatregelen om deze risico's te minimaliseren. Met dit doel heeft de registratiehouder tevens een aanvullende patiëntenfolder ontwikkeld.

ROUTINE BLOEDCONTROLES

Vanwege het risico op hepato- en hematotoxiciteit, die in zeldzame gevallen ernstig kunnen zijn en zelfs fataal, is een zorgvuldige monitoring van de leverparameters en het bloedbeeld voor en tijdens de behandeling met leflunomide essentieel (zie tabel hieronder).

Meer informatie over het voorkomen van deze bijwerkingen is beschikbaar in de samenvatting van de productkenmerken.

Het wordt afgeraden om leflunomide tegelijk met hepatotoxische of hematotoxische DMARDs (bijvoorbeeld methotrexaat) toe te dienen

MONITORING VAN LEVERENZYMEN

| LABORATORIUMTESTEN | FREQUENTIE |
|---|--|
| Minimaal ALT (SGPT) bepaling | Voor start therapie en vervolgens elke 2 weken gedurende de eerste 6 maanden van de behandeling. Daarna, indien stabiel, elke 8 weken. |
| Bevestigde ALT stijgingen | Dosisaanpassingen/stopzetting |
| Tussen 2- en 3-maal ULN* | Een dosisverlaging van 20 mg per dag naar 10 mg per dag kan nodig zijn om toediening van Leflunomidate continueren, met wekelijkse controle. |
| 2- tot 3-maal ULN blijft bestaan ondanks dosisverlaging - Of - >3-maal ULN is aanwezig | Stop met leflunomide Start een uitwas procedure (zie sectie 'Uitwas procedure') en controleer de leverenzymen tot normalisatie |

* ULN: Upper Limit of Normal

Hematologische monitoring

| LABORATORIUMTESTEN | FREQUENTIE |
|--|---|
| Een volledige bloedbeeldbepaling, inclusief aantal leukocyten, leukocytendifferentiatie en het aantal trombocyten. | Voor start therapie en vervolgens elke 2 weken gedurende de eerste 6 maanden van de behandeling |
| | Daarna elke 8 weken |
| Stopzetting | |
| Ernstige hematologische reactie, waaronder pancytopenie. | Stop met leflunomide en elke gelijktijdige beenmergremmende behandeling. Start een uitwas procedure (zie sectie 'Uitwas procedure'). |

INFECTIES

De immunosuppressieve eigenschappen van leflunomide kunnen patiënten gevoeliger maken voor infecties, waaronder opportunistische infecties, en kunnen in zeldzame gevallen aanleiding geven tot ernstige, oncontroleerbare infecties (bijvoorbeeld sepsis) en tot infecties die ernstig zijn van aard, zoals Progressieve Multifocale Leuko-encefalopathie (PML).

Patiënten met een tuberculine-reactie moeten zorgvuldig gecontroleerd worden vanwege het risico op tuberculose.

In het geval van ernstige oncontroleerbare infecties kan het nodig zijn de leflunomidebehandeling stop te zetten en een uitwas procedure te starten (zie sectie 'Wash-out procedure').

Leflunomide is gecontraïndiceerd bij:

- Patiënten met ernstige immunodeficientie, bijvoorbeeld bij AIDS.
- Patiënten met ernstige infecties.

ZWANGERSCHAP

Informeer vrouwen in de vruchtbare leeftijd, vrouwen met een zwangerschapswens en mannen met een kinderswens over de risico's op aangeboren afwijkingen met leflunomide en de noodzaak om betrouwbare anticonceptie te gebruiken. Verder dienen de te volgen maatregelen besproken te worden in geval van een onvoorziene zwangerschap tijdens en na de behandeling. De informatie dient voor aanvang van de behandeling, regelmatig tijdens en na de behandeling gegeven te worden.

RISICO OP AANGEBOREN AFWIJINGEN

Op basis van dieronderzoek wordt vermoed dat de actieve metabooliet van leflunomide, A771726, ernstige aangeboren afwijkingen kan veroorzaken, indien het wordt gebruikt tijdens de zwangerschap. Daarom is leflunomide gecontraïndiceerd tijdens de zwangerschap.

Vrouwen

| STATUS | AANBEVELINGEN |
|---|---|
| Vrouwen in de vruchtbare leeftijd | Doeltreffende anticonceptie tijdens de behandeling en tot twee jaar na het stoppen van de behandeling is vereist. |
| Als de menses laat is. - Of - Als er een andere reden is om een zwangerschap te vermoeden. | Voer onmiddellijk een zwangerschapstest uit. Indien zwangerschap bevestigd. <ul style="list-style-type: none">- Stop met leflunomide.- Start een uitwas procedure (zie hieronder).- Bepaal plasmaspiegels van A771726 (zie hieronder).- Bespreek de risico's voor de zwangerschap met de patiënt. |
| Vrouwen die zwanger willen worden. | <ul style="list-style-type: none">- Bespreek de risico's voor de zwangerschap met de patiënt en informeer haar over de benodigde wachtperiode van twee jaar voor het zwanger worden na het stoppen van de behandeling. Indien de wachtperiode met betrouwbare anticonceptie als onwenselijk beschouwd wordt, kan de start van een profylactische uitwas procedure geadviseerd worden.- Start de uitwas procedure (zie hieronder)- Bepaal plasmaspiegels van A771726 (zie hieronder) |

- **Uitwasperiode**

Start de uitwas procedure (zie rubriek 'Uitwas procedure') die er voor zorgt dat de wachttijd van 2 jaar kan worden vermeden. Zowel colestyramine als actieve kool in poedervorm kunnen de absorptie van oestrogenen en progestagenen beïnvloeden. Daarom wordt het gebruik van andere anticonceptiemethoden dan orale anticonceptiva aangeraden tijdens de gehele uitwas periode.

Als de uitwas procedure niet uitgevoerd kan worden, is -na stopzetting van de behandeling- een wachttijd van 2 jaar met gebruik van betrouwbare anticonceptie vereist, voordat de patiënt zwanger mag worden.

- **Testen aan het einde van de uitwasperiode**

Twee separate testen met een interval van tenminste 14 dagen moeten uitgevoerd worden.

- Als de 2 testresultaten $< 0,02$ mg/L ($0,02$ μ g/mL) zijn, zijn er geen verdere procedures nodig. Een wachttijd van anderhalve maand tussen het eerste resultaat $< 0,02$ mg/L en de bevruchting is vereist.
- Als één van de testen een resultaat geeft $> 0,02$ mg/L ($0,02$ μ g/mL), moet er opnieuw een uitwas procedure uitgevoerd worden, met 2 separate testen met een 14 dagen interval.

Tussen het eerste optreden van een plasmaconcentratie lager dan 0,02 mg/l en de bevruchting is een wachtperiode van anderhalve maand voor vrouwen vereist.

Mannen

Aangezien er een risico bestaat op paternale foetale toxiciteit, moet tijdens de behandeling met leflunomide betrouwbare anticonceptie gebruikt worden.

Voor mannen die vader willen worden, moet dezelfde uitwas procedure overwogen worden zoals aanbevolen wordt bij vrouwen.

Tussen het eerste optreden van een plasmaconcentratie lager dan 0,02 mg/L en de bevruchting is een wachtperiode van 3 maanden vereist.

Ad hoc advies service

Voor het verkrijgen van informatie over leflunomide plasmaconcentratietests voor patiënten die worden behandeld met leflunomide, is er een ad hoc advies service beschikbaar. Voor verder informatie over deze service kunt u contact opnemen met:

Tillomed Pharma GmbH

Mittelstraße 5, 12529 Schönefeld, Germany

Email: info@tillomed.com

UITWAS PROCEDURE

Plasmaconcentraties van de actieve metabooliet van leflunomide, A771726, kunnen voor een langere periode boven de 0,02 mg/L zijn. Aangenomen kan worden dat de concentratie onder de 0,02 mg/L zal dalen ongeveer twee jaar na het stoppen van de behandeling met leflunomide.

De uitwas procedure zoals in de tabel beschreven, wordt aanbevolen om de A771726 eliminatie te versnellen, indien het versneld uit het lichaam geklaard moet worden.

| GEBEURTENISSEN DIE LEIDEN TOT EEN UITWAS PROCEDURE | UITWAS PROCEDURE PROTOCOL |
|---|--|
| Ernstige hematologische- en hepatische reacties | Na het stoppen van de behandeling met leflunomide: - Colestyramine 8 gram 3 maal daags (24 gram per dag) gedurende 11 dagen <i>Colestyramine dat in een dosis van 8 gram 3 maal per dag gedurende 24 uur oraal werd toegediend aan 3 gezonde vrijwilligers veroorzaakte een daling van de plasmaspiegels van de actieve metabooliet A771726 van ongeveer 40% in 24 uur en van 49% tot 65% in 48 uur.</i> Of - 50 gram actieve kool in poedervorm 4 maal daags (200 gram per dag) gedurende 11 dagen <i>Toediening van actieve kool (poeder waarvan een</i> |
| Ernstige oncontroleerbare infecties (bijvoorbeeld sepsis) | |
| Zwangerschap, gepland of niet. | |

| | |
|--|---|
| | <i>suspensie werd bereid) per os of via een maagsonde (50 gram om de 6 uur gedurende 24 uur) bleek de plasmaconcentraties van de actieve metaboliet A771726 te verlagen met 37% in 24 uur en met 48% in 48 uur.</i> |
|--|---|

| | |
|--|--|
| | De duur van het uitwas protocol kan veranderd worden afhankelijk van de klinische of laboratorium variabelen . |
|--|--|

Aanvullende informatie betreffende leflunomide is beschikbaar in de Samenvatting van productkenmerken (SmPC) en bijsluiter op www.cbg-meb.nl.

Voor het snel onderkennen van bijwerkingen blijven spontane meldingen van groot belang. In Nederland kunt u vermoede bijwerkingen melden bij Nationaal Bijwerkingen Centrum Lareb. U kunt daarvoor gebruik maken van het meldingsformulier dat u op internet kunt vinden (www.lareb.nl).

Bijwerkingen kunnen ook altijd gemeld worden bij de houder van de handelsvergunning van het product. U kunt hiervoor contact opnemen met:

Tel: +44 (0)800 9706115

Email: PVUK@tillomed.com